

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 15 JUN 2004

WIPO

PCT

BEST AVAILABLE COPY**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 18 802.9

Anmeldetag:

17. April 2003

Anmelder/Inhaber:

AESCULAP AG & Co KG, 78532 Tuttlingen/DE

Bezeichnung:

Selbsthaftendes resorbierbares Hämostyptikum

IPC:

A 61 L 24/08

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Agurks

Anmelder:
AESCULAP AG & Co. KG
Am Aesculap-Platz
78532 Tuttlingen

Unser Zeichen: P 42 534 DE 17. April 2003 R/CW/mh

Selbsthaftendes resorbierbares Hämostyptikum

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein an menschlichem oder tierischem Gewebe selbsthaftendes resorbierbares Hämostyptikum, im wesentlichen aus mindestens einem, freie Aldehydgruppen tragenden Polymer, dessen Aldehydgruppen mit nukleophilen Gruppen des Gewebes zu reagieren vermögen, wobei das Hämostyptikum in fester, trockener, poröser und saugfähiger Form vorliegt, ein Verfahren zu seiner Herstellung sowie die Bereitstellung des erfindungsgemäßen Hämostyptikums für diverse medizinische Indikationen.

In der modernen Chirurgie werden zum Verschließen von inneren und äußeren Wunden im Körpergewebe sowie zum Zusammenfügen zweier getrennter Gewebeteile vor allem in der minimalinvasiven Chirurgie immer häufiger Gewebekleber, wie beispielsweise in der US 6,156,488 oder der DE 101 52 407 beschrieben, eingesetzt. Diese flüssigen Gewebekleber führen jedoch zu Schwierigkeiten bei bestimmten Applikationen, wie bei der Verklebung einer flächigen Wunde, bei gewölbten zu reparierenden Gewebeteilen und bei schwer zugänglichen Wunden so wie beim Verschluss von inneren Wunden bei minimalinvasiven chirurgi-

P 425

- 2 -

schen Eingriffen, da die flüssigen Gewebekleber nicht an jede beliebige Stelle der zu verschließenden Wunden bzw. zusammenzufügenden Gewebeteilen gleichmäßig auftragbar sind.

Es ist auch bekannt Collagenvliese zur Blutstillung bei inneren Wunden einzusetzen. Derartige vliesartige Hämostyptika sind beispielsweise unter dem Handelsnamen TachoComb H von NYCOMED und unter dem Handelsnamen Lyostypt der B. Braun-Melsungen AG erhältlich. Diese vliesartigen Hämostyptika besitzen gegenüber den flüssigen Gewebeklebern den Vorteil, auch auf inneren Wunden mit unregelmäßigen Oberflächen gleichmäßig über die Oberfläche der Wunde aufgetragen werden zu können. Um ein Verbleiben auf der Wunde zu gewährleisten und um ein Verrutschen oder ein Abfallen zu verhindern wird im Falle des TachoComb H Collagenvlieses ein Zweikomponentenkleber dem Vliesmaterial bei der Herstellung zugegeben, um eine Gewebeklebewirkung des blutstillenden Vlieses auf der Gewebeoberfläche zu gewährleisten. Derartige blutstillende Collagenvliese ohne eine zumeist auf Fibrinklebern basierende Gewebeklebstoffkomponente besitzen nur eine sehr geringe Haftkraft auf blutenden Gewebeoberflächen. Die Kleberkomponenten bestehen zumeist aus Thrombin und Fibrinogen, wobei Thrombin und Fibrinogen hierbei aktiv in die Blutgerinnungskaskade eingreift. Ein großer Nachteil der Collagen- bzw. Thrombin- und Fibrinogenhämostyptika ist im tierischen, zumeist bovinen, porcinen oder equinen, oder humanen Ursprungs des Collagens, des Thrombins und Fibrinogens zu sehen. Unter dem Hintergrund insbesondere der BSE- und HIV-Problematik ist ein Infektionsrisiko durch die Verwendung von chirurgischem Material tierischen und humanen Ursprungs nicht mehr auszuschließen. Zudem ist bei den derzeit verfügbaren hämostyptischen Vliesen tierischen Ursprungs der Zusatz einer haftungsvermittelnden Komponente in Form eines zumeist Zweikomponentenklebstoffs notwendig, welcher in das Vlies eingearbeitet werden muss. Diese Kleb-

oberfläche haftet und durch seine poröse und saugfähige Form einen schnellen Verschluss einer stark blutenden Wunde ermöglicht. Ein weiterer Vorteil besteht in der vorzugsweise festen und trotzdem elastisch komprimierbaren Form des Hämostyptikums, welches auch bei minimal-invasiven chirurgischen Eingriffen an schwer zugänglichen inneren Wunden in einer gleichmäßigen Dicke über die gesamte Wundoberfläche aufgebracht werden kann.

Ein weiterer Vorteil besteht im nicht bovinen oder humanen Ursprung des Ausgangsmaterials des erfindungsgemäßen Hämostyptikums, wodurch eine mögliche Infektion im Hinblick auf die Creutzfeldt-Jakob- und BSE- sowie HIV-Problematik ausgeschlossen werden kann.

Das erfindungsgemäße Hämostyptikum besteht im wesentlichen aus mindestens einem, freie Aldehydgruppen tragenden Polymer, dessen Aldehydgruppen mit den nukleophilen Gruppen, insbesondere Aminogruppen, SH-Gruppen und OH-Gruppen, des menschlichen oder tierischen Gewebes zu reagieren vermögen. Das Hämostyptikum ist an menschlichem oder tierischem Gewebe selbsthaftend, d.h. ohne weitere Fixierungsmittel auf einer Wundoberfläche anbringbar. Es ist resorbierbar, d.h. es wird im menschlichen oder tierischen Körper nach einer gewissen Zeit vollständig abgebaut.

Das Hämostyptikum liegt in fester, insbesondere trockener Form vor und besitzt vorzugsweise eine schwammartige oder faserartige poröse Struktur. Das Hämostyptikum weist stark saugende Eigenschaften auf, wodurch eine hohe Konzentration von Blutplättchen an der Oberfläche und im Inneren des Hämostyptikums erfolgt.

Das Hämostyptikum bildet eine Haftverbindung, insbesondere durch Iminbindungen, zwischen den Aldehydgruppen des Polymers und den Aminogruppen des Blutes, Serums und vor allem des umgebenden Kör-

pergewebes. Bei diesen Iminbindungen handelt es sich um reversible kovalente Bindungen, welche stärker als reine ionische Bindungen sind und daher ein gutes Haften zwischen Hämostyptikum und Gewebe ermöglichen. Im Falle von SH- bzw. OH-Gruppen bildet das erfindungsgemäße Hämostyptikum Haftverbindungen in Form von Acetal- bzw. Thioacetal-Bindungen aus, die sich entsprechend der Iminbindungen verhalten. Durch das erfindungsgemäße Hämostyptikum wird nicht nur das Blut an der Wundstelle durch die saugende Wirkung gebunden, das Hämostyptikum wirkt durch die beginnende Gellierung auch als mechanische Barriere, die den Blutaustritt verhindert. Außerdem verschleißt es durch seine Klebeeigenschaften die zu reparierende Gewebestelle und verstärkt durch diesen Verschluss der Wunde zusätzlich seine blutstillende Wirkung und verhindert dadurch auch mögliche Verwachsungen mit benachbartem Gewebe. Durch das erfindungsgemäße Hämostyptikum wird das Blut mit rein physikalisch chemischen Mitteln gebunden, ohne dabei wie im Falle von Thrombin und Fibrinogen in die Blutgerinnungskaskade einzugreifen. Beim erfindungsgemäßen Hämostyptikum handelt es sich nicht um ein Arzneimittel.

In einer Ausführungsform besteht das Hämostyptikum nur aus einem Polymer. In einer andern Ausführungsform besteht das Hämostyptikum aus einer Kombination unterschiedlicher Polymere. In einer anderen Ausführungsform verfügt das Polymer über Vernetzungen, über welche sich die Stabilität und Härte des Hämostyptikums einstellen lassen. Die Degradationsdauer lässt sich ebenfalls durch Zusatz von Vernetzern einstellen bzw. verlangsamen. Das Polymer des Hämostyptikums liegt vorzugsweise in unvernetzter Form vor. Es ist auch denkbar, dass das Hämostyptikum Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher, enthält. Es ist weiter denkbar, dass das Hämostyptikum pharmakologisch wirksame Substanzen enthält, die aus dem Hämostyptikum an das umgebende Gewebe und Körperflüssigkeiten abgegeben werden. Das erfindungsgemäße Hämostyptikum kann elastisch komprimierbar sein.

In den beiden oben genannten Ausführungsformen, in denen es sich bei dem Polymer um ein PEG oder PVA handelt, kann die Aldehydgruppenfunktion innerhalb des Moleküls durch einen Spacer vom Polymergrundgerüst beabstandet angeordnet sein (Figur 23). Die Synthese des Spacers wird in Figur 22 dargestellt. Die Synthese und Anbindung des Spacers wird in den Beispielen beschrieben.

In weiteren Ausführungsformen können auch andere biokompatible Polyole oder Polyethylenoxid (PEO) als Polymergrundgerüst verwendet werden.

Vorteilhafterweise besitzt der Dextranpolyaldehyd einen Anteil an zum Aldehyd oxidierten Glukoseeinheiten von mindestens 20 %, vorzugsweise von 35 -100 % und insbesondere zwischen 60 und 80 %. Durch einen hohen Anteil an zum Aldehyd oxidierten Glukoseeinheiten wird durch die Vielzahl von kovalenten Bindungen, insbesondere Iminbindungen, eine starke Haftbindung des Hämostyptikums an das Körpergewebe erzielt.

Gemäß einer Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Hämostyptikum durch Lyophilisation einer Lösung des mindestens einen Polymers erhältlich. Es ist auch denkbar, dass das Hämostyptikum aus einer Lösung des mindestens einen Polymers durch Aufschäumen erhältlich ist. Eine deutlich größerer Oberfläche und luftigere Struktur des Hämostyptikums ist durch Zugabe von zerstoßenem Eis erhältlich.

Gemäß einer Ausführungsform ist das Hämostyptikum aus einer 0,5 %igen bis 20 %igen, vorzugsweise 1 %igen bis 15 %igen, Lösung des mindestens einen Polymers erhältlich. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das Hämostyptikum aus einer 1 %igen bis 10 %igen, insbesondere 2,5 %igen, Lösung des mindestens einen Polymers erhältlich.

Das erfindungsgemäße Hämostyptikum kann aufgrund seiner schwammartigen Struktur und Porosität und seines hydrophilen Charakters mindestens das 30-fache seines Eigengewichtes an Flüssigkeit aufnehmen. Außerdem ist das Hämostyptikum in der Lage, mindestens das 3-fache seines Eigengewichtes an Hämoglobin aufzunehmen.

In einer weiteren Ausführungsform ist das mindestens eine, Aldehydgruppen tragende Polymer vor seiner Anwendung teilweise mit einem Vernetzungsmittel, vorzugsweise Chitosan, vernetzt. Es sind jedoch auch andere Vernetzungsmittel in Form von bifunktionellen Aminen, insbesondere die Aminosäuren Lysin, Ornitin, Arginin oder Triethylenglycoldiamin, von multifunktionellen Aminen, insbesondere die Polyaminosäure Polylysin, von bi- bzw. multifunktionellen SH- oder NH₂-Gruppen haltigen Molekülen, insbesondere Cystein oder Polycystein, oder von bi- bzw. multifunktionellen Thiolen sowie Peptiden denkbar.

In einer besonderen Ausführungsform besitzt das Hämostyptikum eine mindestens einseitig strukturierte Oberfläche. Die strukturierte Oberfläche verbessert die Haftung des Hämostyptikums auf dem Gewebe. Die Strukturierung kann einseitig oder beidseitig aufgebracht werden. Es sind verschiedenen Arten der Strukturierung denkbar, wie eine quadratische, zackige, geflochtene, gewebte oder spiralförmige Struktur. Durch die Strukturierung wird die mechanische Reibung zwischen Gewebe und Hämostyptikum durch die vergrößerte Oberfläche erhöht und das Hämostyptikum hält nach der Applikation besser an der angebrachten Position.

Das erfindungsgemäße Hämostyptikum liegt vorzugsweise sterilisiert, insbesondere in einer sterilisierten Verpackung, vor.

Figur 10 zeigt die Stillung der traumatisierten Leber aus Figur 9

Figuren 11 bis 14 zeigen die Verwendung des Hämostyptikums in Form eines Anastomosenringes

Figur 15 zeigt das Hämostyptikum in Form eines Vlieses

Figur 16a zeigt das Hämostyptikum in Form eines Anastomosenringes, Figur 16b zeigt eine Detailvergrößerung aus Figur 19a.

Figur 17 zeigt den Einsatz einer Dextranaldehydmembran

Figur 18 zeigt die Synthese eines Spacers

Figur 19 zeigt die Anbindung eines Spacers

Figur 20 zeigt die Bereitstellungsmöglichkeiten des Hämostyptikums bei einer Organresektion oder Ruptur.

Die Figuren 1 bis 5 zeigen jeweils 100-fache Vergrößerungen der Dextranaldehydvliesstruktur hergestellt aus Dextranaldehydlösungen der Konzentrationen 1 %, 2 %, 3,5 %, 5 % und 7,5 % entsprechend der Vliese 2 bis 6 in Tabelle 1. Mit zunehmender Konzentration der Dextranaldehydlösung wird die Struktur des Dextranaldehydvlieses bei gleicher Füllhöhe der zu lyophilisierenden Lösung deutlich dichter und zeigt im Bereich von 1 % bis 2 % eine faserartige Struktur. Ab einer Dextranaldehydkonzentration von 3,5 % bis 7,5 % sind in zunehmendem Maße eine schwammartige Struktur mit röhrenförmigen und Kavitäten bildenden Strukturen zu erkennen.

Figur 6 zeigt die Ergebnisse einer Lee White Clotting Time Studie zur Gerinnung einer 15 %igen wässrigen Dextranaldehydlösung und eines Dextranaldehydvlies (hergestellt aus 2 %iger wässriger Dextranaldehydlösung). Sowohl für die Dextranaldehydlösung als auch für das Dextranaldehydvlies ist das Ergebnis mit der jeweiligen Testsubstanz (schraffiert) und die parallele Kontrollreaktion ohne Testsubstanz (ohne Schraffur) dargestellt. Die Lee White Clotting Time betrug für die 15 %ige Dextranaldehydlösung 5 Minuten und für das Dextranaldehydvlies, hergestellt aus 2 %iger wässriger Dextranaldehydlösung, 7,8 Minuten. Die Gerinnungszeit für die Kontrollreaktionen ohne Testsubstanzen betrugen in beiden Fällen 12 Minuten, so dass für das Dextranaldehydvlies eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit von ca. 30 % erzielt werden konnte.

Figur 7 zeigt eine Leberresektion an einer Schweineleber, bei der die Blutversorgung durch ein Pringle-Manöver und Parenchymklemme unterbrochen wurde.

Figur 8 zeigt die im Anschluss an diese Leberresektion (s. Figur 7) durchgeführte Fixierung der Lebergefäße mit Nahtmaterial und anschließende Versiegelung der Gefäße mit dem Polyaldehydvlies.

Figur 9 zeigt die Traumatisierung einer Schweineleber durch einen Kreuzschnitt von 2 x 3 cm Länge und 5 cm Tiefe bei intakter Blutversorgung der Leber.

Figur 10 zeigt die Versorgung des Kreuzschnittes (s. Figur 9) bei intakter Blutversorgung der Leber. Durch Anfeuchten eines Polyaldehydvlieses mittels einer befeuchteten Kompresse zur Stillung der Leberblutung. Die Blutung der traumatisierten Leber konnte hierbei durch das angefeuchtete Vlies vollständig zum Stillstand gebracht werden.

Beispiele

1. Herstellung eines Hämostyptikums in vliesartiger Form:

Dextranaldehyd wird in bidestilliertem Wasser bei 50°C gelöst. Die Lösung wird in Schalen gegossen und lyophilisiert, wobei die Füllhöhe der Schalen mit der Dextranaldehydlösung die Dicke des hämostyptischen Vlieses bestimmt. Es wurden Vliese aus Lösungen mit unterschiedlicher Konzentration an Dextranaldehyd hergestellt. Das Flächengewicht der Vliese lässt sich durch die Konzentration und Dicke des Vlieses einstellen. Aus der 0,5 %igen Dextranaldehydlösung wurde durch Lyophilisierung kein zusammenhängendes Vlies erzielt. Das Lyophilisat bestand aus einzelnen Bruchstücken. Mit zunehmender Konzentration an Dextranaldehyd wird die Struktur des faserartigen hämostyptischen Vlieses dichter (s. Figur 1 bis Figur 5). Mit zunehmender Konzentration und Dichte der Struktur werden immer härtere und druckstabilere Vliese erzielt, die dabei an Elastizität verlieren.

Tabelle 1: Variation der Dextranaldehydkonzentration

Vliesnummer	Konzentration der Ausgangslösung (w/v)	Füllhöhe der Schalen (cm)	Vliesdicke (cm)	Flächengewicht (g/m ²)
1	0,5 %	0,6	Nicht bestimmbar, Einzelne Bruchstücke	Nicht bestimmbar
2	1 %	0,6	Ungleichmäßige Dicke	59
3	2 %	0,6	0,6	140
4	3,5 %	0,6	0,6	240
5	5 %	0,6	0,6	340
6	7,5 %	0,6	0,6	527

2. Lee White-Gerinnungstest:

Mit Hilfe des Lee White-Gerinnungstests wurden folgende Testmuster auf ihre hämostyptischen Eigenschaften untersucht: 15 %ige wässrige Dextranaldehydlösung und Dextranaldehydvlies (hergestellt aus 2 %iger wässriger Lösung).

Das von einem Hund frisch entnommene Blut wird auf drei Teströhrchen verteilt, in welche ca. 0,5 g der Testsubstanz eingewogen wurden. Die Röhrchen werden bei 37 °C gelagert. 3 Minuten nach Entnahme des Blutes wird das erste Röhrchen aus dem Heizblock entnommen, um 90° gedreht und in den Heizblock zurückgestellt. Im Abstand von 30 Sekunden wird der Vorgang wiederholt und die Zeit bis zur Blutgerinnung gemessen. Nachdem das Blut im ersten Röhrchen geronnen ist, wird das nächste Röhrchen überprüft. Als Lee White Clotting Time wird die Zeit definiert, bei welcher das Blut in allen drei Röhrchen geronnen ist. Als Kontrolle wird parallel die Lee White Clotting Time des Blutes ohne Testsubstanz bestimmt. Das Ergebnis ist in Figur 6 graphisch dargestellt und zeigt neben der Lee White Clotting Time für die jeweilige Testsubstanz die Lee White Clotting Time der Kontrolle.

Die Dextranaldehydlösung sowie das Dextranaldehydvlies verkürzen eindeutig die Lee White Gerinnungszeit und zeigen damit die erwartete hämostyptische Wirkung, wobei die reine Dextranaldehydlösung durch die höhere Konzentration und schnellere Verteilung besonders stark die Blutgerinnung beeinflusst. Mit dem Dextranaldehydvlies aus der 2 %igen wässrigen Dextranaldehydlösung konnte die Zeit bis zur Gerinnung des Blutes um ca. 33 % im Vergleich zur Kontrollreaktion ohne Testsubstanz verringert werden.

Patentansprüche

1. An menschlichem oder tierischem Gewebe selbsthaftendes resorbierbares Hämostyptikum, im wesentlichen aus mindestens einem, freie Aldehydgruppen tragenden Polymer, dessen Aldehydgruppen mit nukleophilen Gruppen des Gewebes zu reagieren vermögen, wobei das Hämostyptikum in fester poröser und saugfähiger Form vorliegt.
2. Hämostyptikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines dreidimensionalen Körpers, insbesondere einer Platte, vorliegt.
3. Hämostyptikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines, insbesondere dreidimensionalen, Vlieses vorliegt.
4. Hämostyptikum nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines openporigen Schaumes vorliegt.
5. Hämostyptikum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Granulats oder Pulvers aus saugfähigen Partikeln vorliegt.
6. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer, vorzugsweise das ganze Hämostyptikum, wasserlöslich ist.
7. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Aldehydgruppen tragenden Polymer um ein oxidiertes, insbesondere bioabsorbierbares, Polysaccharid, handelt.
8. Hämostyptikum nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem oxidierten Polysaccharid um eines aus der Gruppe bestehend

aus Stärke, Cellulose, Agar, Dextran, Xanthan, Heparin, Hyaluronsäure, Alginsäure und Chondroitinsulfat, vorzugsweise um Dextranpolyaldehyd, handelt.

9. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an zum Aldehyd oxidierten Glucoseeinheiten im Dextranpolyaldehyd mindestens 20 %, vorzugsweise 35 % bis 100 %, insbesondere 60 % bis 80 %, beträgt.
10. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Aldehydgruppen tragenden Polymer um ein, insbesondere verzweigtes, Polyethylenglykol mit mindestens 3 entständigen Aldehydgruppen handelt.
11. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Aldehydgruppen tragenden Polymer um einen, insbesondere verzweigten, Polyvinylalkohol mit mindestens 3 entständigen Aldehydgruppen handelt.
12. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lyophilisierung einer Lösung des mindestens einen Polymers erhältlich ist.
13. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer 0,5 – 20 %igen, vorzugsweise 1 – 15 %igen, insbesondere 1-10 %igen, bevorzugt 2 %igen, Lösung des mindestens einen Polymers erhältlich ist.
14. Hämostyptikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es aufgrund seines hydrophilen Charakters und seiner Porosität mindestens das 30fache seines Gewichtes an Flüssigkeit aufzunehmen vermag.

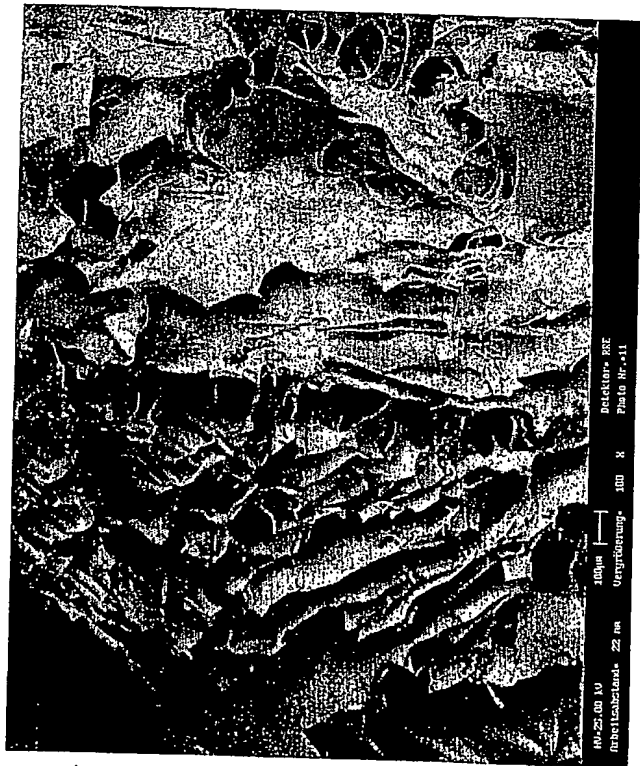
Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein an menschlichem oder tierischem Gewebe selbsthaftendes resorbierbares Hämostyptikum, im wesentlichen aus mindestens einem, freie Aldehydgruppen tragenden Polymer, dessen Aldehydgruppen mit nukleophilen Gruppen des Gewebes zu reagieren vermögen, wobei das Hämostyptikum in fester, insbesondere trockener, poröser und saugfähiger Form vorliegt, ein Verfahren zu seiner Herstellung sowie die Bereitstellung des erfindungsgemäßen Hämostyptikums für diverse medizinische Indikationen.

Figur 1



Figur 4



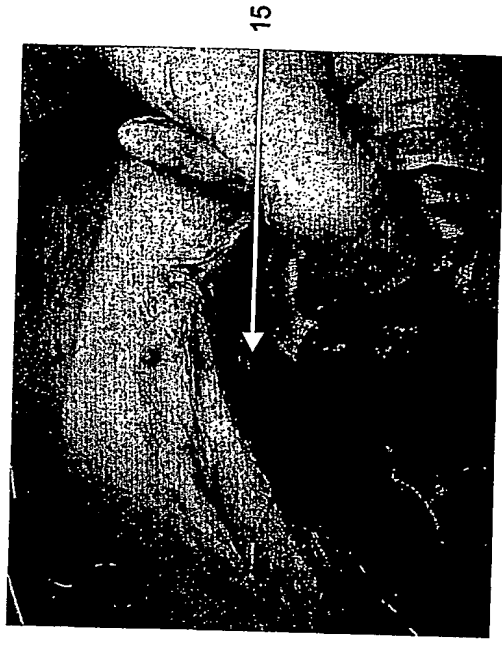
Figur 5



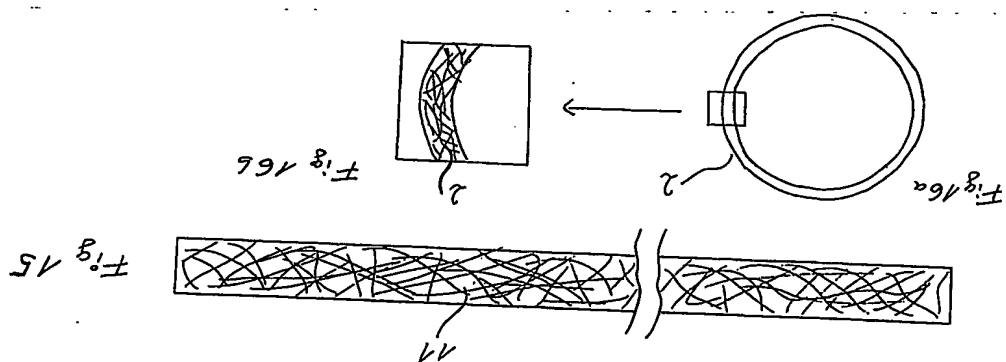
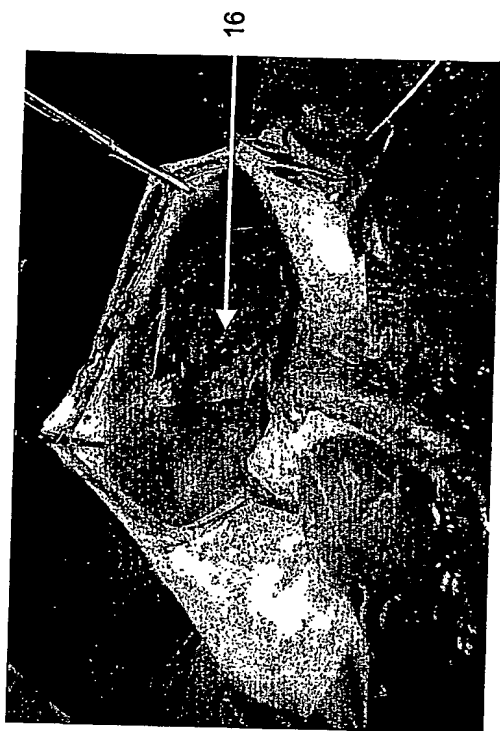
Figure 8



Figure 9



Figur 17



Figur 20

Bereitstellungsbeispiele für Organresektionen oder -rupturen

Milz

- Milzrisse
- Splenektomie
- Milzzysten

Darm

- Insuffiziente Anastomosen
- Darmplikaturen

Lunge

- Traumatische Rupturen
- Tumor/ Metastasen
- Lungenresektionen
- Pleurodese

Leber

- Traumatische Rupturen
- Lebertumor
- Lebermetastasen
- Leberresektionen

Laparoskopie/Minimal invasive

Chirurgie

- Ovarialzysten

Prostata

- Prostataktomie
- Prostata tumor

Bauchspeicheldrüse

- Traumatische Rupturen
- Nesidioplastome
- Behnadrung von Pseudozysten
- Ausschabung von Tumoren

Niere

- Traumatische Rupturen
- Ausschabung von Tumoren
- Nephrektomie

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.